

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 表 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公表番号  
特表2001-521888  
(P2001-521888A)

(43)公表日 平成13年11月13日(2001.11.13)

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード <sup>*</sup> (参考)
A 6 1 K 9/107		A 6 1 K 9/107	4 C 0 5 4
9/06		9/06	4 C 0 7 6
31/138		31/138	4 C 0 8 6
31/167		31/167	4 C 2 0 6
31/245		31/245	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 23 頁) 最終頁に続く			

(21)出願番号 特願2000-518651(P2000-518651)  
(86) (22)出願日 平成10年10月27日(1998.10.27)  
(85)翻訳文提出日 平成12年5月2日(2000.5.2)  
(86)国際出願番号 P C T / S E 9 8 / 0 1 9 4 5  
(87)国際公開番号 W O 9 9 / 2 2 7 1 7  
(87)国際公開日 平成11年5月14日(1999.5.14)  
(31)優先権主張番号 9 7 0 4 0 3 1 - 5  
(32)優先日 平成9年11月5日(1997.11.5)  
(33)優先権主張国 スウェーデン (S E)

(71)出願人 アストラゼネカ・アクチエボラーグ  
スウェーデン国エス-15185セーデルテイ  
エ (番地なし)  
(72)発明者 ビューン・ベルゲンストール  
スウェーデン国エス-221 00. ルンド.  
アーデルガータン7ペー  
(72)発明者 カタヨウン・ヴェリナーベルゲル  
スウェーデン国エス-151 85. セーデル  
テイエ. アストラゼネカ. アール・アン  
ド・ディー・セーデルテイエ  
(74)代理人 弁理士 高木 千嘉 (外1名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 疼痛処置に使用するための新規な処方物

(57)【要約】

本発明は、(1) 投与によって局所麻酔作用を生じさせるのに有効な最終組成物中の油形態の局所麻酔剤または一緒に混合したときに油を形成する2種または3種以上の局所麻酔剤2～50% ; (ii) 所望の粘度の乳濁液を生じさせるのに有効な油中水型乳化剤2～50%および(iii) 水2～96%からなるクリームまたはローションの形態の新規な局所用の油中水型医薬組成物に関する。場合によっては、組成物は、医薬的に許容し得る安定剤または浸透強化剤の20%までを含有することができる。この新規な医薬組成物は、治療、特に疼痛の処置に有用である。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 (i) 投与によって局所麻酔作用を生じさせるのに有効な最終組成物中の油形態の局所麻酔剤または一緒に混合したときに油を形成する2種または3種以上の局所麻酔剤2～50%；

(ii) 所望の粘度の乳濁液を生じさせるのに有効な油中水型乳化剤2～50%および

(iii) 水2～96%(%は、組成物の全重量に基づく重量%として与えられる)からなるクリームまたはローションの形態の局所用の油中水型医薬組成物。

【請求項2】 医薬的に許容し得る安定剤または浸透強化剤の20%までをさらに含有する請求項1記載の局所用の油中水型医薬組成物。

【請求項3】 (i) 投与によって局所麻酔作用を生じさせるのに有効な最終組成物中の油形態の局所麻酔剤または一緒に混合したときに油を形成する2種または3種以上の局所麻酔剤5～20%；

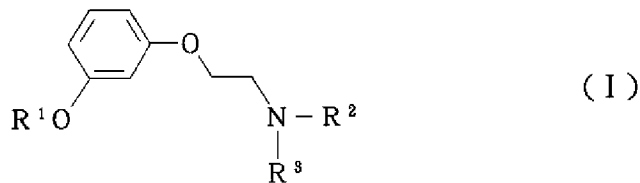
(ii) 所望の粘度の乳濁液を生じさせるのに有効な油中水型乳化剤5～15%；および

(iii) 水70～95%からなる請求項1または2記載の局所用の油中水型医薬組成物。

【請求項4】 局所麻酔剤が1種または2種以上のプリロカイン、テトラカイン、ベンゾカイン、リドカイン、ブピバカインおよびエチドカインから選択されたものである請求項1～3の何れか1項に記載の局所用の油中水型医薬組成物。

【請求項5】 局所麻酔剤が一般式(I)

【化1】



(式中、

$\text{R}^1$  は、 $\text{C}_{3-5}$  アルキルを示し；そして

$R^2$  および  $R^3$  は、独立して  $C_{1-3}$  アルキルを示す；

但し、 $R^2$  および  $R^3$  が両方エチルを示す場合は、 $R^1$  は  $n$ -ブチル、 $i$ -ブチルまたは  $n$ -ペンチルを示さない)

の化合物である請求項1～3の何れか1項に記載の局所用の油中水型医薬組成物。

【請求項6】 局所麻酔剤がイソプロピルーメチルー〔2-（3- $n$ -プロポキシフェノキシ）-エチル〕-アミンである請求項5記載の局所用の油中水型医薬組成物。

【請求項7】 局所麻酔剤がジイソプロピルー〔2-（3- $n$ -プロポキシフェノキシ）-エチル〕-アミンである請求項5記載の局所用の油中水型医薬組成物。

【請求項8】 局所麻酔剤がエチルーイソプロピルー〔2-（3- $n$ -プロポキシフェノキシ）-エチル〕-アミンである請求項5記載の局所用の油中水型医薬組成物。

【請求項9】 局所麻酔剤がサメリジンである請求項1～3の何れか1項に記載の局所用の油中水型医薬組成物。

【請求項10】 活性剤が2種または3種以上の局所麻酔剤の共融混合物である請求項1～4の何れか1項に記載の局所用の油中水型医薬組成物。

【請求項11】 活性剤がリドカインおよびプリロカインの共融混合物である請求項10記載の局所用の油中水型医薬組成物。

【請求項12】 無機塩をさらに含有する請求項1～11の何れか1項に記載の局所用の油中水型医薬組成物。

【請求項13】 無機塩が塩化ナトリウムである請求項12記載の局所用の油中水型医薬組成物。

【請求項14】 油中水型乳化剤が疎水性の油溶性高分子および疎水の低分子乳化剤から選択されたものである請求項1～13の何れか1項に記載の局所用の油中水型医薬組成物。

【請求項15】 油中水型乳化剤が8より小さいHLB値を有する請求項14記載の局所用の油中水型医薬組成物。

【請求項16】 油中水型乳化剤が、ポリグリセロールエステル、ポリエトキシ化－7－水素化ヒマシ油およびポリシラオキサンの何れかから選択されたものである請求項1～15の何れか1項に記載の局所用の油中水型医薬組成物。

【請求項17】 油中水型乳化剤がPGPR<sup>(R)</sup>、RYLO PG 19<sup>(R)</sup>、Citrol<sup>(R)</sup>、Cremophor W0 7<sup>(R)</sup>、Elfacos ST 9<sup>(R)</sup> およびAbil EM 90<sup>(R)</sup> の何れかから選択されたものである請求項16記載の局所用の油中水型医薬組成物。

【請求項18】 治療に使用するための請求項1～17の何れか1項に記載の局所用の油中水型医薬組成物。

【請求項19】 疼痛処置に使用するための請求項18記載の局所用の油中水型医薬組成物。

【請求項20】 請求項1～19の何れか1項に記載の局所用の油中水型医薬組成物を疼痛軽減を必要とする患者に局所的に投与することからなる疼痛の処置方法。

【請求項21】 (i) 活性剤および乳化剤を適当な量で計量し、室温でまたは場合によっては加熱下で全体が均質になるまで混合し；

(ii) 塩、強化剤または何れかの他の追加成分を水に溶解し；

(iii) その後、室温でまたは場合によっては加熱下で混合しながら、水相を徐々に油相に加えて、クリームまたはローションである油中水組成物を得ることからなる請求項1記載の医薬組成物の製法。

**【発明の詳細な説明】****【0001】****【発明の分野】**

本発明は、新規な局所用の油中水型医薬組成物、特に局所麻酔剤のクリームまたはローションとして治療におけるその使用ならびにこのような医薬組成物を製造する方法に関するものである。

**【0002】****【背景】**

水中油型乳濁液は本来低い粘度を有し、このような組成物は、増粘剤の添加なしには局所的に適用されるクリームまたはローションの形態で使用することはできない。すなわち、局所的クリームまたはローションとして使用される適当な粘度を有する組成物を得るためには、このような水中油型乳濁液に増粘剤を添加することが必要である。しかしながら、これは、活性物質の放出速度の遅延という欠点を与え、これは活性剤の開始時間が増加されることを意味する。

すなわち、本発明の基礎となる問題は、十分に高い粘度／可塑性を有し、局所的に適用したときに作用の迅速な開始を示すクリームまたはローションの形態の局所用の油中水型麻酔医薬組成物を提供するものである。

**【0003】****【発明の要約】**

上述した問題は、次の成分：

(i) 投与によって局所麻酔作用を生じさせるのに有効な最終組成物中の油形態の局所麻酔剤または一緒に混合したときに油を形成する2種または3種以上の局所麻酔剤2～50％；

(ii) 所望の粘度の乳濁液を生じさせるのに有効な油中水型乳化剤2～50％；および

(iii) 水2～96％からなるクリームまたはローションの形態の新規な局所用の油中水型医薬組成物を提供することによって解決された。

場合によっては、上記組成物は、医薬的に許容し得る安定剤または浸透強化剤の20％までを含有することができる。

%は、組成物の全重量に基づく重量%として与えた。

【0004】

連続した油相として薬剤を有する油中水型処方物であるクリームまたはローションを形成させるために成分と一緒に混合した場合、形成された乳濁液は顕著な可塑性を有する高内相乳濁液である。すなわち、クリームまたはローションを得るために、外部増粘剤は必要でない。成分の添加順序および混合の型ならびに賦形剤の選定は、形成される乳濁液の型を決定する。得られた組成物は、皮膚に局所的に適用するのに適したクリームまたはローションの形態の油中水型組成物である。

【0005】

局所麻酔剤または局所麻酔剤の混合物の量は、好ましくは組成物の全重量を基にして5～20重量%の範囲にある。

水中油型組成物の場合とは違って、活性剤の放出プロファイルに対して如何なる負の作用も与えることなく、本発明の逆の油中水型系に増粘剤を加えることができる。

【0006】

さらに、組成物の全重量を基にして活性成分に関して約33重量%の最大までの量で外部油を本発明による医薬組成物に加えることもできる。しかしながら、油相は、それ自体活性物質において存在するかまたは2種または3種以上の物質と一緒に混合される場合に形成することによって、医薬組成物に与えられることが好ましい。

【0007】

“局所麻酔剤”なる用語は、脊髄投与後麻酔を与える物質または主要神経を遮断する能力を有する物質（Akerman SBA、ラットおよびマウスにおける脊髄（クモ膜下）麻酔の方法学的研究、British Journal of Anaesthesia, 1985, Vol. 57, p.943-948）；（Shackell LF、無傷モルモットにおける坐骨神経遮断による局所麻酔の試験、Anaesthesia and analgesia, 1935, Jan-Feb）を意図し、単独または第二のこのような物質と組合わされて油の形態で存在する。

【0008】

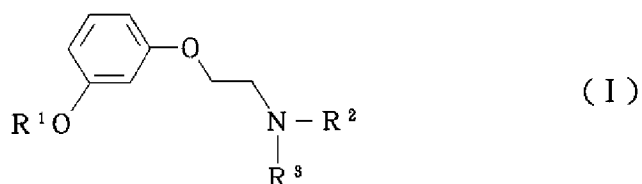
本発明によって使用される局所麻酔剤は、それ自体油形態で存在するかまたは2種または3種以上局所麻酔剤と一緒に融解したときに油を形成する何れかの局所麻酔剤から選択することができる。

本発明の医薬組成物における活性剤として適した局所麻酔剤の例は、プリロカイン、テトラカイン、ベンゾカイン、リドカイン、ブピバカインおよびエチドカイン（すべてが遊離塩基形態で存在する）である。

【0009】

活性剤として特に好ましい局所麻酔剤は、一般式（I）

【化2】

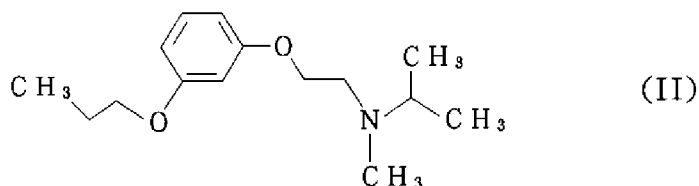


（式中、 $\text{R}^1$  は  $\text{C}_{3-5}$  アルキルを示し；そして  $\text{R}^2$  および  $\text{R}^3$  は独立して  $\text{C}_{1-3}$  アルキルを示す。但し、 $\text{R}^2$  および  $\text{R}^3$  が両方エチルを示す場合は、 $\text{R}^1$  は  $n$ -ブチル、 $i$ -ブチルまたは  $n$ -ペンチルを示さない）の化合物である。

【0010】

本発明による好ましい局所麻酔剤は、式（II）

【化3】

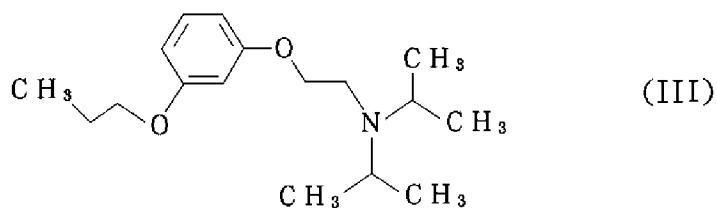


の化合物であるイソプロピル-メチル-〔2-（3- $n$ -プロポキシ-フェノキシ）-エチル〕-アミンである。

【0011】

さらに本発明による好ましい局所麻酔剤は、式（III）

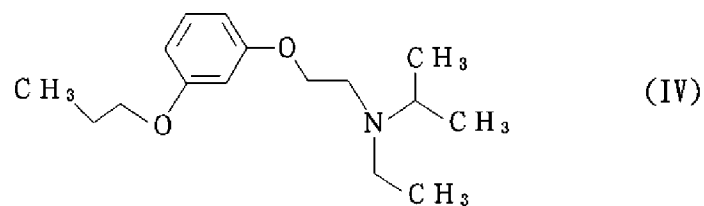
【化4】



の化合物であるジイソプロピルー [2-(3-n-プロポキシフェノキシ) -エチル] -アミン；

式 (IV)

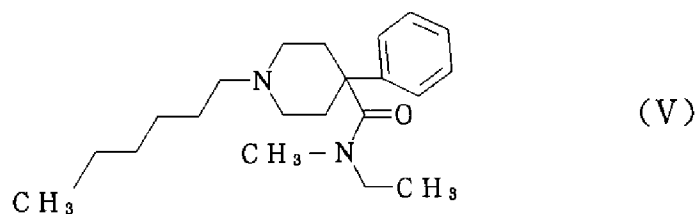
【化5】



の化合物であるエチルーイソプロピルー [2-(3-n-プロポキシフェノキシ) -エチル] -アミン；

式 (V)

【化6】



の化合物であるサメリジン；および

リドカインおよびプリロカインの共融混合物 (EMLA<sup>(R)</sup>) である。

【0012】

場合によっては、安定剤または浸透強化剤を、本発明による組成物に含有させることができる。本発明の組成物に使用することのできる安定剤の例は、無機塩、例えば塩化ナトリウムである。そしてまた、医薬的に許容し得る有機塩を使用することができる。

【0013】

本発明の組成物に使用することのできる浸透強化剤の例は、カルバミド、アル



コールなどである。このような浸透強化剤の具体的な例は、尿素、プロピレングリコールおよびエタノールである。しかしながら、この目的に適當である浸透強化剤は、当業者によく知られている。

#### 【0014】

“油中水型乳化剤”なる用語は、油—溶性でありそして逆系に使用するのに適している乳化剤を意図する。適當な油—溶性乳化剤は、参照として本明細書に加入したBancraft WD, J. Physical Chemistry, Vol. 17, p.501, 1913に開示されている。

#### 【0015】

本発明の処方物に使用するのに適した油中水型乳化剤の例は、疎水性の油—溶性高分子および疎水性の低分子乳化剤である。本発明により使用される乳化剤は、好ましくは8より小さいHLB値を有している。HLB値の定義については、Davis JT, Proc. Intern. Congr. Surf. Activity, 2nd ed. London 1957, p.1426; Griffin WC, J. Soc. Cosmetic Chemists, p.311-326, 1949に言及されている。しかしながら、これらの例は、如何なる点においても本発明を限定するものと解釈されるべきではない。

#### 【0016】

本発明による好ましい油中水型乳化剤の例は、ポリグリセロールエステル、例えばGrindsted PGPR 90<sup>(R)</sup> (ポリグリセリル—3—ポリリシノレエート)、RYLO P G 19<sup>(R)</sup> (ポリグリセリル—3—ポリリシノレエート) (両方Danisco Ingredients ABから) およびCitrol<sup>(R)</sup> (Crodaから)、ポリエトキシ化—7—水素化ヒマシ油 (ricinic oil)、例えばCremophor W0 7<sup>(R)</sup> (ポリエトキシ化—7—水素化ヒマシ油 (BASFから)、Elfacos ST 9<sup>(R)</sup> (ポリグリセロール—4.5—ドデシルグリコール共重合体) (Akzo Nobel)、ポリシラオキサン、例えばAbil EM 90<sup>(R)</sup> (セチルジメチコンコポリオール)、Abil WE-09<sup>(R)</sup> (ポリグリセリル—4—イソステアレート、セチルジメチコンコポリオールおよびラウリン酸ヘキシル) およびAbil WS 08<sup>(R)</sup> (すべてGoldschmidtから) である。

#### 【0017】

好ましくは、油中水型乳化剤は、組成物の全重量を基にして、5～15重量%

の範囲にある。

本発明の油中水型組成物中の水の好ましい量は、組成物の全重量を基にして、70～95重量%である。

“逆系”なる用語は、油中水型系、すなわち水中油型系の逆を意味する。

#### 【0018】

処方物は、水の量および／または乳化剤の型によって中位～高位の粘度を有し、従って、粘度を調節するために外部の増粘剤を添加する必要がない。しかしながら、必要である場合、増粘剤の添加は、処方物の効能、すなわち開始時間に影響を与えない。上述したように、開始時間を増大させることなく増粘剤を水中油型処方物に添加することはできない。すなわち、逆系である本発明による油中水型処方物は、正相乳濁液に比較して大きな利点を与える。水中油型乳濁液(正相乳濁液)に対する増粘剤の添加は、物質の放出速度に影響を与えそしてその結果、開始時間は増加する。この作用は、活性成分が低水溶解性のものである場合に、より明らかである。本発明による系においては、高粘度は、乳濁液小滴の存在によって展開された構造によって生ずる。それ故に、放出速度に対する非常に制限された作用をもって高粘度を得ることができる。

#### 【0019】

“作用の迅速な開始”なる用語は、局所麻酔作用が、好ましくは活性剤を含有するクリームまたは乳濁液の局所適用の時間から30分以内に疼痛軽減を必要とする被験者において発現されなければならないということを意図する。しかしながら、活性剤の選定が開始時間を決定する。また、本発明による油中水型組成物における高粘度は、正系、すなわち水中油型系の場合とは異なって、上述した活性物質の開始時間に影響を与えないということを強調しなければならない。

“局所適用”なる用語は、当業者によって理解されるものであり、くるまれている(Occlusion)かまたはくるまれていない皮膚に対する適用を包含する。

#### 【0020】

上述したように、本発明による組成物は、油中水型乳濁液である。活性物質が処方物の外相を構成するために、この乳濁液は活性物質と適用部位との間における良好な接触を可能にする。これは、同じ濃度の通常の水中油型乳濁液の場合に

比較して活性物質のより高い利用性を与える。油中水型乳濁液の利点は、それが角質層の上部層を水和化し、それによってエクリン汗分泌の蒸発を阻害することによって閉鎖作用を有しているということである。すなわち、本発明による組成物の他の利点は、追加的な閉鎖包帯 (occlusive dressing) なしに使用することができるということである。

#### 【0021】

油は活性成分それ自体によって既に存在するので、別の油を本発明の組成物に加える必要はない。最終組成物において、局所麻酔剤または局所麻酔剤の混合物のフラクションは、油形態で存在する。このフラクションのサイズ、すなわち油形態で存在する活性成分の量は、組成物のpHに依存する。

#### 【0022】

本発明による医薬組成物は、皮膚に対する局所適用によって局所麻酔を与えることを意図するものである。“皮膚”なる用語は、粘膜ならびに無傷および損傷された皮膚を包含する。

本発明の他の態様は、治療に使用するための、特に疼痛処置に対する局所麻酔組成物として使用するための医薬組成物である。

本発明の他の態様は、本発明による医薬組成物を疼痛軽減を必要とする患者に投与することによって疼痛を治療する方法である。

#### 【0023】

“疼痛”なる用語は、実際のまたは潜在的な組織損傷に関連する不快な感覚性および情動性体験またはこのような損傷について述べたものと定義される (International Association for the study of Pain, IASP, 1994)。

#### 【0024】

#### 製造方法

本発明による医薬組成物は、伝統的な乳化技術によって製造することができる。例えば、参照として本明細書に加入したBecher P, Emulsions, Theory and Practice, 2nd edition., Reinhold Publishing Corporation, New York, USA, 1966参照。

#### 【0025】

本発明による油中水型組成物を製造するために、成分を以下の通り混合する。

(i) それ自体油である活性剤またはそれ自体塩基形態にありそして混合によって油を形成する活性剤、および乳化剤を、適当な量で計量し、室温でまたは場合によっては加熱下で全体が均質になるまで混合し；

(ii) 塩、強化剤または何れかの他の成分を含有させる場合は、これらを水に溶解し；

(iii) その後、室温でまたは場合によっては加熱下で混合しながら、水相を油相に徐々に加えてクリームまたはローションである油中水型組成物を得る。

### 【0026】

#### 【発明の詳述】

本発明を、以下の実施例によってより詳細に説明する。しかしながら、以下の実施例は、本発明を限定するものとみなすべきではない。

以下に示した特定の実施例1～14においては、化合物イソプロピルーメチルー〔2-（3-n-プロポキシーフェノキシ）-エチル〕-アミンを活性成分として使用した。

### 【0027】

#### 実施例1

	<u>(重量%)</u>
(i) イソプロピルーメチルー〔2-（3-n-プロポキシーフェノキシ）-エチル〕-アミン	15
(ii) Grindsted PGPR 90 <sup>(R)</sup>	10
(iii) H <sub>2</sub> O	74
(iv) 塩化ナトリウム	1

### 【0028】

#### 実施例2

	<u>(重量%)</u>
(i) イソプロピルーメチルー〔2-（3-n-プロポキシーフェノキシ）-エチル〕-アミン	15
(ii) Rylo PG 19 <sup>(R)</sup>	10

(iii) H <sub>2</sub> O	7 4
(iv) 塩化ナトリウム	1

## 【0029】

## 実施例3

	<u>(重量%)</u>
(i) イソプロピル－メチル－[2－(3－n－プロポキシ－フェノキシ)－エチル]－アミン	1 5
(ii) Rylo PG 19 <sup>(R)</sup>	1 0
(iii) H <sub>2</sub> O	7 5

## 【0030】

## 実施例4

	<u>(重量%)</u>
(i) イソプロピル－メチル－[2－(3－n－プロポキシ－フェノキシ)－エチル]－アミン	1 0
(ii) Rylo PG 19 <sup>(R)</sup>	6 . 7
(iii) H <sub>2</sub> O	8 3 . 3

## 【0031】

## 実施例5

	<u>(重量%)</u>
(i) イソプロピル－メチル－[2－(3－n－プロポキシ－フェノキシ)－エチル]－アミン	1 5
(ii) Cremophor W0 7 <sup>(R)</sup>	1 0
(iii) H <sub>2</sub> O	7 4
(iv) 塩化ナトリウム	1

## 【0032】

## 実施例6

	<u>(重量%)</u>
(i) イソプロピル－メチル－[2－(3－n－プロポキシ－フェノキシ)－エチル]－アミン	1 5

(ii) Cremophor WO 7 <sup>(R)</sup>	10
(iii) H <sub>2</sub> O	75

## 【0033】

## 実施例7

	<u>(重量%)</u>
(i) イソプロピル-メチル- [2- (3-n-プロポキシ- フェノキシ) -エチル] -アミン	10
(ii) Cremophor WO 7 <sup>(R)</sup>	6.7
(iii) H <sub>2</sub> O	83.3

## 【0034】

## 実施例8

	<u>(重量%)</u>
(i) イソプロピル-メチル- [2- (3-n-プロポキシ- フェノキシ) -エチル] -アミン	7.5
(ii) Cremophor WO 7 <sup>(R)</sup>	5.0
(iii) H <sub>2</sub> O	87.5

## 【0035】

## 実施例9

	<u>(重量%)</u>
(i) イソプロピル-メチル- [2- (3-n-プロポキシ- フェノキシ) -エチル] -アミン	15
(ii) Abil EM 90 <sup>(R)</sup>	10
(iii) H <sub>2</sub> O	74
(iv) 塩化ナトリウム	1

## 【0036】

## 実施例10

	<u>(重量%)</u>
(i) イソプロピル-メチル- [2- (3-n-プロポキシ- フェノキシ) -エチル] -アミン	15

(ii) Abil EM 90 <sup>(R)</sup>	10
(iii) H <sub>2</sub> O	75

## 【0037】

## 実施例11

	<u>(重量%)</u>
(i) イソプロピル-メチル- [2- (3-n-プロポキシ- フェノキシ) -エチル] -アミン	10
(ii) Abil EM 90 <sup>(R)</sup>	6.7
(iii) H <sub>2</sub> O	83.3

## 【0038】

## 実施例12

	<u>(重量%)</u>
(i) イソプロピル-メチル- [2- (3-n-プロポキシ- フェノキシ) -エチル] -アミン	7.5
(ii) Abil EM 90 <sup>(R)</sup>	5.0
(iii) H <sub>2</sub> O	87.5

## 【0039】

## 実施例13

	<u>(重量%)</u>
(i) イソプロピル-メチル- [2- (3-n-プロポキシ- フェノキシ) -エチル] -アミン	15
(ii) Abil WE 09 <sup>(R)</sup>	10
(iii) H <sub>2</sub> O	74
(iv) 塩化ナトリウム	1

## 【0040】

## 実施例14

	<u>(重量%)</u>
(i) イソプロピル-メチル- [2- (3-n-プロポキシ- フェノキシ) -エチル] -アミン	15

(ii) Elfacos ST 9 <sup>(R)</sup>	10
(iii) H <sub>2</sub> O	74
(iv) 塩化ナトリウム	1

## 【0041】

以下に示した特定の実施例15においては、化合物ジイソプロピルー〔2-（3-n-プロポキシフェノキシ）-エチル〕-アミンを活性成分として使用した。

## 実施例15

	<u>(重量%)</u>
(i) ジイソプロピルー〔2-（3-n-プロポキシフェノキシ）-エチル〕-アミン	8
(ii) Abil EM 90 <sup>(R)</sup>	10
(iii) H <sub>2</sub> O	81
(iv) 塩化ナトリウム	1

## 【0042】

以下に示した特定の実施例16においては、化合物エチルーイソプロピルー〔2-（3-n-プロポキシフェノキシ）-エチル〕-アミンを活性成分として使用した。

## 実施例16

	<u>(重量%)</u>
(i) エチルーイソプロピルー〔2-（3-n-プロポキシフェノキシ）-エチル〕-アミン	8
(ii) Abil EM 90 <sup>(R)</sup>	10
(iii) H <sub>2</sub> O	81
(iv) 塩化ナトリウム	1

## 【0043】

以下に示した特定の実施例17においては、化合物サメリジン<sup>(R)</sup>を活性成分として使用した。

## 実施例17



	<u>(重量%)</u>
(i) サメリジン	8
(ii) Abil EM 90 <sup>(R)</sup>	10
(iii) H <sub>2</sub> O	81
(iv) 塩化ナトリウム	1

## 【0044】

以下に示した特定の実施例18においては、リドカインおよびプリロカインの共融混合物を活性成分として使用した。

## 実施例18

	<u>(重量%)</u>
(i) リドカインおよびプリロカイン (50 : 50の比) の共融混合物	10
(ii) Abil EM 90 <sup>(R)</sup>	12
(iii) H <sub>2</sub> O	77
(iv) 塩化ナトリウム	1

## 【0045】

生物学的研究

本発明による医薬組成物は、初めJ Pharmacol Exp Ther 1945 : 85 : 78-84にEdith BuelbringおよびIsabella Wajdaにより記載された方法の変形方法である以下のインビボ方法“モルモットにおける無傷皮膚の閉鎖中の局所麻酔”によって試験した。

## 【0046】

脱毛クリーム (OPILCA<sup>(R)</sup> Hans Schwarzkopf GmbH Hamburg, Germany) を使用して、モルモットの背から毛を除去する。実験前に、無毛で滑らかな皮膚を石鹸および水で洗浄し、動物を、電気スタンド下でかご中で約2時間保持する。カニユーレ (22G) K I F A (先端を有していない) または v o n F r e y フィラメント (4.74) (SEMME-WEINSTEIN PRESSURE AESTHESIOMETER) により動物の背を刺すことによって、皮膚の攣縮 (twitching) を誘発する。うすいプラスチックのキャップ (4.5 cm<sup>2</sup>) 中の試験処方物で飽和したガーゼ (1~8層) の円

形片を背の中央に適用する。それから、このキャップを、粘着剤 (FIXOMULL<sup>(R)</sup> BDE Beierdorf AG, Hamburg, Germany) でおおい、そして閉鎖を最終的に弾性包帯で保護する。適用期間の終わりにおいて、処理した領域をちり紙で拭き、局所炎症の徴候について検査する。処方物と接触させた皮膚を、カニユーレまたは von Frey フィラメントで一定の加圧下で異なる場所で6回刺し、処理した領域の皮膚における攣縮の存在または不存在を記録する。この操作を5、10または15分の規則的な間隔で反復する。最初に測定したスコアは、適用期間の終了の5分後に記録する。

刺して応答を誘発しなかった回数は、感覚麻酔または鎮痛の程度の指標を与える。3匹または6匹の動物の群を、それぞれの試験処方物に対して使用する。

#### 【0047】

##### 浸透実験

美容外科手術後に女性の供与者から得られた凍結貯蔵 (−20℃) したヒトの皮膚を、0.25mmに皮膚切除器処理した (Padgett Electro Dermatome model B, Kansas City, Mo, USA)。皮膚は、皮膚側を燐酸塩-緩衝化食塩水 (PBS) に直接接触させて、Franz-型浸透セル中に位置させた。浸透セルは、0.92~1.05cm<sup>2</sup>の間の拡散領域および13.00~16.04mlの間の受器室の容量を有していた。4℃で一夜インキュベーションした後、PBSを脱ガスしたPBSで置換した。32℃に保持したセルを、試料採取口を経て、受器のオンライン分析に対するフローセルを具備した分光光度計 (Lambda 20, Perkin-Elmer, Stockholm, Sweden) に連結した。供与処方物は、皮膚の角質層側に適用した。受器濃度を、流動値 (flux values) に再計算しそして時間のファンクションとしてプロットした。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 98/01945

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC6: A61K 9/107, A61K 31/135

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC6: A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, EMBASE, CAPLUS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 2851369 A1 (ASTRA LÄKEMEDEL AB), 7 June 1979 (07.06.79), page 5, line 16 - page 6, line 23; page 7, line 6 - line 13, claims	1-16
	--	
A	EP 0770387 A1 (B. BRAUN MELSUNGEN AG), 2 May 1997 (02.05.97), claims	1-16
	--	
A	WO 9715548 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG), 1 May 1997 (01.05.97)	1-21
	--	
A	WO 9619453 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG), 27 June 1996 (27.06.96)	1-21
	--	
	-----	

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 February 1999

Date of mailing of the international search report

27 -J2- 1999

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office

Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Anneli Jönsson

Telephone No. +46 8 782 25 00

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 98/01945

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 20  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
See PCT Rule 39.1(iv): Methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
 Information on patent family members

02/02/99

International application No.

PCT/SE 98/01945

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 2851369 A1	07/06/79	AU 524406 B	16/09/82
		AU 4202878 A	07/06/79
		CA 1113399 A	01/12/81
		DK 538878 A	02/06/79
		EP 0002426 A,B	13/06/79
		SE 0002426 T3	
		FI 783642 A	02/06/79
		GB 2008946 A,B	13/06/79
		JP 55105613 A	13/08/80
		SE 432192 B,C	26/03/84
		SE 7713617 A	02/06/79
		AR 218948 A	15/07/80
		AT 364451 B	27/10/81
		AT 859578 A	15/03/81
		AU 525417 B	04/11/82
		AU 4196078 A	07/06/79
		CA 1118350 A	16/02/82
		DK 154187 B,C	24/10/88
		DK 538978 A	02/06/79
		EP 0002425 A,B	13/06/79
		SE 0002425 T3	
		FI 68173 B,C	30/04/85
		FI 783668 A	02/06/79
		HK 43284 A	25/05/84
		IE 47682 B	30/05/84
		JP 1399104 C	07/09/87
		JP 54101414 A	10/08/79
		JP 62005133 B	03/02/87
		LU 88309 A	04/05/94
		SE 7713618 A	02/06/79
		SE 7812020 A	02/06/79
		US 4529601 A	16/07/85
		US 4562060 A	31/12/85
EP 0770387 A1	02/05/97	NONE	
WD 9715548 A1	01/05/97	AU 7356196 A	15/05/97
		CA 2233489 A	01/05/97
		CN 1200723 A	02/12/98
		CZ 9801241 A	16/09/98
		EP 0858445 A	19/08/98
		NO 981825 A	23/04/98
		PL 326425 A	14/09/98
		SE 9503798 D	00/00/00
		SE 9702456 D	00/00/00
		AU 5129796 A	02/10/96
		EP 0814945 A	07/01/98
		NO 974283 A	16/09/97
		SE 9600329 D	00/00/00

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

02/02/99

International application No.

PCT/SE 98/01945

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9619453 A1	27/06/96	AU 4319796 A	10/07/96
		CA 2206767 A	27/06/96
		EP 0799203 A	08/10/97
		FI 972694 A	23/06/97
		IL 116493 D	00/00/00
		JP 10510826 T	20/10/98
		NO 972682 A	11/06/97
		SE 9404438 D	00/00/00
		US 5756748 A	26/05/98
		ZA 9510318 A	21/06/96

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード <sup>*</sup> (参考)
A 6 1 K 31/445		A 6 1 K 31/445	
47/34		47/34	
47/44		47/44	
A 6 1 P 23/02		A 6 1 P 23/02	
// C 0 7 D 211/60		C 0 7 D 211/60	
211/64		211/64	
(81)指定国	EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW		
Fターム(参考)	4C054 AA02 CC02 DD01 EE01 FF05 FF38 4C076 AA17 BB31 CC01 DD07F DD08F EE27F FF16 4C086 AA01 AA02 BC21 MA01 MA04 MA10 MA17 MA28 NA08 NA14 ZA03 4C206 AA01 AA02 FA25 FA37 GA01 GA31 MA01 MA37 MA48 NA08 NA14 ZA03		